

SUBSTITUTED PHENYLSULFONAMIDES

Publication number: JP63093765 (A)

Publication date: 1988-04-25

Inventor(s): KURASU MOORUSU; ERIIZABETO PERUTSUBORUN;
FURIIDERU ZOITAA; ROMANISU FURUFUTOMAN;
KURISUCHIYAN KOORUSUDORUFUAA *

Applicant(s): BAYER AG *

Classification:

- international: A61K31/44; A61K31/4402; A61K31/4418; A61K31/47;
A61K31/472; A61P29/00; A61P3/00; A61P37/08; A61P7/02;
A61P9/08; A61P9/10; C07D213/38; C07D213/74; C07D215/12;
C07D215/14; C07D215/20; C07D215/22; C07D215/227;
C07D215/26; C07D215/38; C07D217/02; C07D217/14;
C07D217/22; A61K31/44; A61K31/4402; A61K31/4418;
A61K31/47; A61K31/472; A61P29/00; A61P3/00; A61P37/00;
A61P7/00; A61P9/00; C07D213/00; C07D215/00; C07D217/00;
(IPC1-7): A61K31/44; A61K31/47; C07D213/38; C07D215/12;
C07D215/14; C07D215/20; C07D215/22; C07D215/26;
C07D215/38; C07D217/02; C07D217/14; C07D217/22

- European: C07D213/38; C07D213/74; C07D215/14; C07D215/20;
C07D215/227; C07D215/26

Application number: JP19870237563 19870924

Priority number(s): DE19863632329 19860924

Also published as:

EP0261539 (A2)
EP0261539 (A3)
EP0261539 (B1)
US5093340 (A)
US5070096 (A)

[more >>](#)

Abstract not available for JP 63093765 (A)

Abstract of corresponding document: **EP 0261539 (A2)**

Novel substituted phenylsulphonamides can be prepared by reaction of appropriate amines with sulphonyl halides. The novel compounds can be employed as active substances for the inhibition of enzymatic reactions and for the inhibition of platelet aggregation.

.....
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

③ 日本国特許庁(JP)

④ 特許出願公開

⑤ 公開特許公報(A)

昭63-93765

⑥ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑦ 公開 昭和63年(1983)4月25日

C 07 D 213/38

A 61 K 31/44

31/47

ACB

ABF

6971-4C

※審査請求 未請求 発明の数 5 (全34頁)

⑧ 発明の名称 置換されたフェニルスルホンアミド類

⑨ 特 願 昭62-237563

⑩ 出 願 昭62(1987)9月24日

優先権主張 ⑪ 1966年9月24日 ⑫ 西ドイツ(DE) ⑬ P3632329.2

⑭ 発 明 者 クラウス・モールス ドイツ連邦共和国デー5600ブツベルタール1、クラウディ
スバーク9

⑮ 発 明 者 エリーザベト・ベルツ ドイツ連邦共和国デー5600ブツベルタール11・アムテフン
ボルン ヤーブツシユ13

⑯ 発 明 者 フリーデル・ゾイグー ドイツ連邦共和国デー5600ブツベルタール1・モースプフ
アート 16

⑰ 出 願 人 バイエル・アクチエン ドイツ連邦共和国レーフェルクレーゼン(管地なし)
ゲゼルシャフト

⑱ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉
最終頁に続く

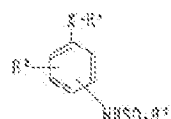
明 報 等

1. 発明の名称

置換されたフェニルスルホンアミド類

2. 特許請求の範囲

1. 式(1)



(1)

式中、R¹はゼリル、キノリルまたはイソ
キノリル基を表わし、該基は未置換であるか、
或いはハロゲン、アルキル、シクロアルキル、
アルコキシ、シアノ、ニトロ、ハロゲンアル
キル、ハロゲンアルコキシ、アルコキシカル
ボニルまたはアルキルスルホニルで置換され、
R²は水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ア
ルキル、アルコキシ、ハロゲンアルキル、ハ
ロゲンアルコキシまたはアルコキシカルボ
ニルを表わし、
R³はアリール基を表わし、該基は未置換で

あるか、或いはハロゲン、ハロゲンアルキル、
ハロゲンアルコキシ、アルキル、アルコキシ、
アルキルチオ、アルキルスルホニル、シアノ、
ニトロまたはアルコキシカルボニルで一置換、
二置換または三置換され、該置換基は同一も
しくは相異なるものであり、或いはペンタフ
ルオロフェニルを表わすか、または直鎖状、
分枝鎖状または環式アルキルを表わし、該基
は未置換であるか、或いはハロゲン、アリール、
アリールオキシ、シアノ、アルコキシカル
ボニル、アルコキシ、アルキルチオまたは
トリフルオロメチルで置換され、そして
Xは-O-、-A-B-または-B-A-基
を表わし、ここに、
Aは-O-、-N-または-CH₂CH₂-N-
CH₂CH₂-
C H₂ C H₂-
を表わし、
Bは-CH₂-または-CH-を表わし、こ
C H₂-
ここに、

Xが—O—基を表わす場合には、R'はピリジル基を表わさぬものとする。

のフェニルスルホンアミド及びその塩。

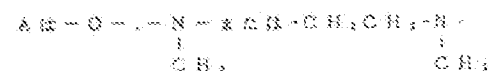
2. R'がピリジル、キノリルまたはイソキノリル基を表わし、該基は未置換であるか、或いはフッ素、塩素、臭素、低級アルキル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、低級アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、低級アルコキシカルボニルまたは低級アルキルスルホニルで置換され、

R'が水素、シアノ、ニトロ、フッ素、塩素、臭素、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたは低級アルコキシカルボニルを表わし、

R'がフェニルを表わし、該フェニルは未置換であるか、或いはフッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、シアノま

たは低級アルコキシカルボニルで一置換または二置換され、該置換基は同一もしくは相異なるものであり、或いはペンタフルオロフェニルを表わすかまたは炭素原子3個までを有する直鎖状、分枝鎖状または環式アルキルを表わし、該アルキルは未置換であるか、或いはフッ素、塩素、臭素、フェニル、フェノキシ、シアノ、低級アルコキシまたはトリフルオロメチルで置換され、そして

Xは—O—、—A—B—または—B—A—基を表わし、ここに、



を表わし、

Bは—CH₂—または—C(=O)—を表わし、ここに、

ここに、

Xが—O—基を表わす場合には、R'はピリジル基を表わさぬものとする。

特許請求の範囲第1項記載のフェニルスルホンア

ミド及びその塩、

3. R'がピリジル、キノリルまたはイソキノリル基を表わし、該基は未置換であるか、或いはフッ素、塩素、炭素原子4個までを有するアルキル、炭素原子4個までを有するアルコキシまたはトリフルオロメチルで置換され、R'が水素、シアノ、フッ素、塩素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはプロポキシカルボニルを表わし、

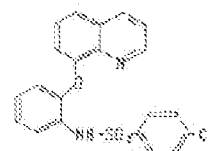
R'がフェニルを表わし、該フェニルは未置換であるか、或いはフッ素、塩素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、炭素原子4個までを有するアルキル、炭素原子4個までを有するアルコキシ、シアノまたは炭素原子4個までを有するアルコキシカルボニルで置換され、或いはペンタフルオロフェニルを表わすか、または炭素原子5個までを有する直鎖状または分枝鎖状アルキルを表わし、

該アルキルは未置換であるか、またはフッ素、塩素もしくはフェニルで置換され、そしてXは—O—、—OCH₂—、—CH₂O—、—OCH(CH₃)—、—CH₂N(CH₃)—または—CH₂N(CH₃)CH₂CH₂—を表わし、ここに、

Xが—O—基を表わす場合には、R'はピリジル基を表わさぬものとする。

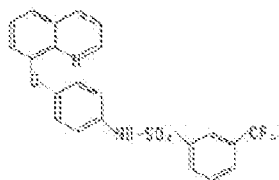
特許請求の範囲第1項記載のフェニルスルホンアミド及びその塩、

4. 該フェニルスルホンアミドが式



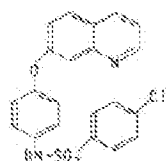
のN-[2-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミドである特許請求の範囲第1項記載のフェニルスルホンアミド。

5. 該フェニルスルホンアミドが



のN-[4-(キノリン-2-イルオキシ)フェニル]-2-クロロベンゼンスルホンアミドである特許請求の範囲第1項記載のフェニルスルホンアミド、

5. 該フェニルスルホンアミドが式



のN-[4-(キノリン-2-イルオキシ)フェニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミドである特許請求の範囲第1項記載のフェニルスルホンアミド、

7. 該フェニルスルホンアミドが式



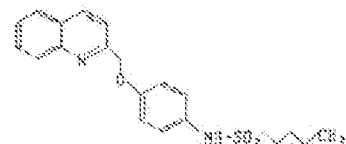
(II)

式中、R'はヒリジル、キノリルまたはイソキノリル基を意味し、該基は未置換であるか、或いはハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシ、アルコキシカルボニルまたはアルキルスルホニルで置換され、R²は水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシまたはアルコキシカルボニルを意味し、そして

Xは-O-、-A-B-または-B-A-基を意味し、ここに、

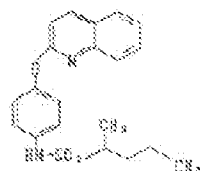
Aは-O-、-N-または-CH₂-CH₂-N-
| | |
CH₃ CH₃ CH₃

Bは-CH₂-または-CH₂-CH₂-を意味し、こ
|
CH₃



のN-[4-(キノリン-2-イルオキシ)フェニル]ブタンスルホンアミドである特許請求の範囲第1項記載のフェニルスルホンアミド、

8. 該フェニルスルホンアミドが式



のN-[4-(キノリン-2-イルオキシ)フェニル]-1-メチルブタンスルホンアミドである特許請求の範囲第1項記載のフェニルスルホンアミド、

9. 式(II)

にて、

Xが-O-基を意味する場合には、R'はヒリジル基を意味するものとする、

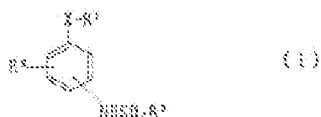
のアミンを非活性溶媒の存在下において式(III)



式中、R'はアリール基を意味し、該基は未置換であるか、或いはハロゲン、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、シアノ、ニトロまたはアルコキシカルボニルで一置換、二置換または三置換され、該置換基は同一もしくは相異なるものであり、或いはペンタフルオロフェニルを意味するか、または直鎖状、分枝鎖状または環式アルキルを意味し、該基は未置換であるか、或いはハロゲン、アリール、アリールオキシ、シアノ、アルコキシカルボニル、アルコキシ、アルキルチオ又はトリフルオロメチルで置換され、そして

Yはハロゲンを意味す

のスクリーンハライドと反応させることを特徴とする請求(1)



漢中、 θ^0 、 θ^1 、 θ^2 及び θ^3 は上記の意味を有する。

の75.2%を占める。75.2%は、並びにその他の製造方法、

10. 反応を -30 乃至 $+150$ での温度範囲で行う特殊用途の熱分析の測定方法、

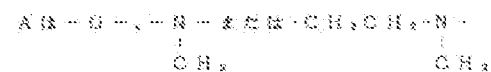
（１）．反応を塩基の存在下において行う特許請求の範囲第１項記載の方法。

（2）. 經濟學的に考察し得る租税との配合等と
（3）. 鐵道をたゞそれ以上の公共（1）

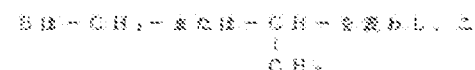


或時、其^レはカリジナ、キノリルをなほイソ
キノリル基を添へし、該基は未發酸であるが、

トリプルゼロノサルで遊ばせられ、そして
又は一〇一、一八一八一または一八一八一
を渡わし、なすは、



4444



4. 4.

又が「〇」を添へる場合には、只「はせり」
と添へるものとする。

[illegible][illegible]

一、 本行は、本行の業務の遂行に必要とする資金の調達、
 本行の業務の遂行に必要とする資金の運用、
 本行の業務の遂行に必要とする資金の運用、

1. 8. 特殊経済政策の適用と米穀政策の7.5.2.6.2

酸にはハロゲン、アルキル、シクロアルキル、
 アルコキシ、シアノ、ニトロ、ハロゲンアル
 キル、ハロゲンアルコキシ、アルコキシカル
 ボニルまたはアルキルエーテルで置換され、
 R²は水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ア
 ルキル、アルコキシ、ハロゲンアルキル、ハ
 ロゲンアルコキシまたはアルコキシカルボニ
 ルを含む。

[illegible]

とあり、その有価証券を譲渡に着手するにともなう
ある譲渡者における有価証券を消滅する方法、

[illegible]

17. フェニルスルホンアミド、 $\text{H}-(2-(\text{キノリン-3-イルオキシ})フェニル)-4-プロピルベンゼン$ スルホンアミド、 $\text{H}-(4-(\text{キノリン-3-イルオキシ})フェニル)-3-トリフルオロメチルベンゼン$ スルホンアミド、 $\text{H}-(4-(\text{キノリン-7-イルオキシ})フェニル)-4-プロピルベンゼン$ スルホンアミド、 $\text{H}-(4-(\text{キノリン-2-イル-メチルオキシ})フェニル)アダンスルホンアミド$ 及び $\text{H}-(4-(\text{キノリン-2-メチルオキシ})フェニル)-1-メチル-アダンスルホンアミド$ か

らなる群より選ぶ特許請求の範囲第16項記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は置換されたフェニルスルホンアミド、これらの製造方法及び薬剤におけるこれらの用途に関する。

米国特許第4,581,549号には芳香族環にベンズイミダゾリルメトキシ基またはベンゾチアゾリルメトキシ基を有するフェニルスルホンアミドは抗癌作用を有することがされている。

特開昭51-010,549には抗癌剤及び抗癌作用を有するローゼリシルーベンチルスルホンアミドが開示されており、そしてタミカル・アプス1971(CA)19:1, 110:849vには抗癌-保護作用を有する硫アミドが開示されている。

本発明は一般式(1)

後においてよく、置換基は同一もしくは相異なるものであり、或いはペンタフルオロフェニルを表わすか、または置換基、分枝鎖または環式アルキルを表わし、該基はハロゲン、アリール、アリールオキシ、シアノ、アルコキシカルボニル、アルコキシ、アルキルチオまたはトリフルオロメチルで置換されていることもよく、そして

Xは-O-、-A-B-または-B-A-基を表わし、ここに、

Aは-O-、-N-または-CH₂-CH₂-N-
| |
CH₃ CH₃

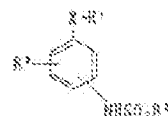
を表わし、

Bは-CH₂-または-CH₂-を表わし、
|
CH₃

ここに、

Xが-O-基を表わす場合には、R¹はピリジル基を表わさぬものとする、

の新薬な置換されたフェニルスルホンアミド及びその塩に関する。



(1)

式中、R¹はピリジル、キノリルまたはイソキノリル基を表わし、該基は未置換であるか、或いはハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシ、アルコキシカルボニルまたはアルキルスルホニルで置換されていることもよく、

R²は水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシまたはアルコキシカルボニルを表わし、

R³はアリール基を表わし、該基はハロゲン、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、シアノ、ニトロまたはアルコキシカルボニルで置換、二置換または三置換

また本発明による置換されたフェニルスルホンアミドはその塩型で存在することもできる。一般に、挙げ得る塩は有機酸または無機酸による塩である。

本発明に照しては、生理学的に許容し得る塩が好ましい。置換されたフェニルスルホンアミドの生理学的に許容し得る塩は無機酸、カルボン酸またはスルホン酸による本発明の物質の塩であることができる。特に好ましい塩は例えば塩化水素酸、塩化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トリメンスルホン酸、ペンゼンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸または安息香酸による塩である。

置くべきことに、本発明による物質は良好な抗癌剤及び癌細胞増殖抑制作用を示し、人間及び動物の治療用途に用いることができる。

一般に、アルキルは炭素原子1-12個を有する分枝鎖状炭化水素基を表わす。炭素原子1-約6個を有する低級アルキルが好ましい、炭素原子

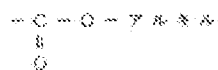
1-4 鎖を有する置換アルキルが酸に好ましい。
挙げ得る例は次のものである。メチル、エチル、
プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、
ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、
ヘプチル、イソヘプチル、オクチル及びイソ
オクチル。

[illegible][illegible]

一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八、十九、二十、二十一、二十二、二十三、二十四、二十五、二十六、二十七、二十八、二十九、三十、三十一、三十二、三十三、三十四、三十五、三十六、三十七、三十八、三十九、四十、四十一、四十二、四十三、四十四、四十五、四十六、四十七、四十八、四十九、五十、五十一、五十二、五十三、五十四、五十五、五十六、五十七、五十八、五十九、六十、六十一、六十二、六十三、六十四、六十五、六十六、六十七、六十八、六十九、七十、七十一、七十二、七十三、七十四、七十五、七十六、七十七、七十八、七十九、八十、八十一、八十二、八十三、八十四、八十五、八十六、八十七、八十八、八十九、九十、九十一、九十二、九十三、九十四、九十五、九十六、九十七、九十八、九十九、一百。

一般に、アリアルは炭素原子より物と結合をする炭素族素を意味す。但し、アリアル族はフエニル、サブチル及びイソフエニルである。

7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1041 1042 104



には、この報告を以て注意を要する。この報告によつて、
 アセキスに感染したマウスは、感染を受けた感染動物
 には必ず感染、感染動物は必ず感染を伝へる。アセキス感染
 に感染したマウスは、約1週間後には感染動物となり、マウス
 を感染させることができる。アセキス感染動物は、感染動物より
 1-4週間後には、アセキス感染動物となり、感染動物となる
 こと、感染動物は、次のマウスに感染させることが
 でき、アセキス感染動物は、アセキス感染動物となり、
 アセキス感染動物は、アセキス感染動物となり、アセキス
 感染動物となる。

一般に、アミノ酸タンパク質は糖鎖様子を介して糖

* * *

一般に、アルキル基は炭素原子を介して結合する炭素原子1-12個を有する直鎖状または分枝鎖状低次炭素を表わす。炭素原子1-10個を有する総称アルキル基が好ましい。炭素原子1-4個を有するアルキル基が最も好ましい。挙げ得る例は次のものである：メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクタシル基、ノナシル基、デシル基。

ル、トリフルオロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロエチル、ジクロロエチル、トリフルオロエチル及びトリクロロエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル及びジクロロメチルが特に極めて好ましい。

一般に、ハロゲンアルコキシは酸素原子を介して結合する炭素原子1〜3個及び1個またはそれ以上のハロゲン原子、好ましくは1個またはそれ以上のフッ素、塩素及び／または臭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状低級アルキルを被褥す、炭素原子1〜4個を有し且つ1個またはそれ以上のフッ素及び／または塩素原子を有するハロゲンアルコキシが好ましい。炭素原子1〜2個を有し且つ1個またはそれ以上のフッ素原子または1個またはそれ以上の塩素原子を有するハロゲンアルコキシが特に好ましい。挙げ得る例は次のものである〔フルオロメチル、クロロメチル、フルオロエチル、クロロエチル、ブロモエチル、フルオロプロポキシ、クロロプロポキシ、ブロモプロポキシ、フルオロブトキシ、クロロブトキシ、ブロモブトキシ、フル

オロインプロポキシ、クロロインプロポキシ、ブロモインプロポキシ、ジフルオロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、ジフルオロエトキシ、ジクロロエトキシ、トリフルオロエトキシ及びトリクロロエトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロメトキシ及びクロロメトキシが特に極めて好ましい。

一般に、ハロゲンハフ素、塩素、臭素またはヨウ素、好ましいフッ素、塩素または臭素を表わす。特に好ましくはハロゲンはフッ素または塩素を表わす。

一般式(1)の好ましい化合物は、

R'がビリジル、キノリルまたはイソキノリル基を表わし、被褥はフッ素、塩素、臭素、低級アルキル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、低級アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、低級アルコキシカルボニルまたは低級アルキルスルホニルで置換されていてもよ

く、

Aは—O—、—N—または—C(=O)—、
 $\begin{array}{c} \text{C H}_3 \\ | \\ \text{C H}_2 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{C H}_3 \\ | \\ \text{C H}_2 \end{array}$ 、

を表わし、

Bは—C(=O)—または—C(=O)—を表わし、
 $\begin{array}{c} \text{C H}_3 \\ | \\ \text{C H}_2 \end{array}$ 、

ここに、

Xが—O—基を表わす場合には、R'はビリジル基を表わすことができぬものとする。

化合物及びその塩である。

一般式(1)の特に好ましい化合物は、

R'がビリジル、キノリルまたはイソキノリル基を表わし、被褥はフッ素、塩素、炭素原子4個までを有するアルキル、炭素原子4個までを有するアルコキシまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよく、

R'が水素、シアノ、フッ素、塩素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはブロ

く、

R'が水素、シアノ、メトロ、フッ素、塩素、臭素、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたは低級アルコキシカルボニルを表わし、

R'がフェニルを表わし、被褥フェニルはフッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、シアノまたは低級アルコキシカルボニルで一置換または二置換されていてもよく、被褥被褥は同一もしくは相異なるものであり、被褥はペンタフルオロフェニルを表わすかまたは炭素原子8個までを有する直鎖状、分枝鎖状または環式アルキルを表わし、被褥アルキルはフッ素、塩素、臭素、フェニル、フェノキシ、シアノ、低級アルコキシまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよく、

そして

Xは—O—、—A—B—または—B—A—基

キシカルボニルを意味し、

R²がフェニルを意味し、該フェニルはフッ素、塩素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、炭素原子4個までを有するアルキル、炭素原子4個までを有するアルコキシ、シアノまたは炭素原子4個までを有するアルコキシカルボニルで置換されていてもよく、或いはペンタフルオロフェニルを意味するか、または炭素原子4個までを有する置換基または分枝鎖状アルキルを意味し、該アルキルはフッ素、塩素もしくはフェニルで置換されていてもよく、そして

Xが $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-CH_2N(CH_3)-$ または $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_2-$ を意味し、ここには、Xが $-O-$ 基を意味する場合には、R¹はピラジリル基を意味することができぬものとする。

化合物及びその類である。

挙げ得る例は次の置換されたフェニル基を以て

$-3-4$ クロロプロパンスルホンアミド
 $N-[(4-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-4-フルオロベンゼンスルホンアミド]
 $N-[(3-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド]
 $N-[(3-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド]
 $N-[(3-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-4-フルオロベンゼンスルホンアミド]
 $N-[(3-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-3-クロロベンゼンスルホンアミド]
 $N-[(3-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-4-ブタンスルホンアミド]
 $N-[(4-(キノリン-7-イルオキシ)フェニル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド]
 $N-[(4-(キノリン-7-イルオキシ)フェニル)-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド]
 $N-[(4-(キノリン-7-イルオキシ)フェニル)-4-ブタンスルホンアミド]$$$$$$$$$

アミドである：

$N-[(2-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド]
 $N-[(2-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド]
 $N-[(2-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-4-ブタンスルホンアミド]
 $N-[(2-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-3-クロロプロパンスルホンアミド]
 $N-[(2-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-4-フルオロベンゼンスルホンアミド]
 $N-[(4-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド]
 $N-[(4-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド]
 $N-[(4-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-4-ブタンスルホンアミド]
 $N-[(4-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-3-クロロプロパンスルホンアミド]
 $N-[(4-(メチルキノリン-7-イルオキシ)フェニル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド]
 $N-[(4-(4-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド]
 $N-[(4-(4-メチルキノリン-8-イルオキシ)フェニル)-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド]
 $N-[(4-(4-メチルキノリン-8-イルオキシ)フェニル)-4-ブタンスルホンアミド]
 $N-[(4-(キノリン-8-イルオキシ)-3-クロロフェニル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド]
 $N-[(4-(キノリン-8-イルオキシ)-3-クロロフェニル)-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド]
 $N-[(4-(6-メチルキノリン-8-イルオキシ)フェニル)-4-ブタンスルホンアミド]$$$$$$$$$$$$$$$$

N-[4-(8-メチルキノリン-3-イルオキシ)フエニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド
 N-[2-(4-メチルキノリン-3-イルオキシ)フエニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド
 N-[2-(4-メチルキノリン-3-イルオキシ)フエニル]-ブタンスルホンアミド
 N-[(4-(キノリン-6-イルオキシ)フエニル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド]
 N-[(4-(キノリン-6-イルオキシ)フエニル)-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド]
 N-[(4-(キノリン-6-イルオキシ)フエニル)-ブタンスルホンアミド]
 N-[(2-(キノリン-6-イルオキシ)フエニル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド]
 N-[(2-(キノリン-6-イルオキシ)フエニル)-ブタンスルホンアミド]
 N-[4-(4-メチルキノリン-2-イルオキシ)フエニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド
 N-[(4-(キノリン-6-イル-メチルオキシ)N-[2-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フエニル]-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド
 N-[2-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フエニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド
 N-[2-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フエニル]-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド
 N-[2-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フエニル]-ブタンスルホンアミド

N-[2-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フエニル]-3-クロロプロパンスルホンアミド
 N-[2-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フエニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド
 N-[3-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フエニル]-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド
 N-[3-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フエニル]-ブタンスルホンアミド
 N-[3-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フエニル]-4-クロロプロパンスルホンアミド
 N-[4-[1-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フエニル]-ブタンスルホンアミド]
 N-[4-(キノリン-2-イル)-メチルオキシ-3-シアノ-フエニル]-ブタンスルホンアミド
 N-[3-エトキシカルボニル-4-(キノリン-2-イル)-メチルオキシ-フエニル]-ブタンスルホンアミド
 N-[2-(キノリン-6-イルオキシメチル)フ

エニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド
 N-[(4-(キノリン-6-イル-メチルオキシ)フエニル)-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド]
 N-[(4-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フエニル)-ブタンスルホンアミド]
 N-[(4-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フエニル)-3-クロロプロパンスルホンアミド]
 N-[4-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フエニル]-ベンゾフルオロベンゼンスルホンアミド
 N-[4-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フエニル]-1-メチルブタンスルホンアミド
 N-[2-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フエニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド
 N-[2-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フエニル]-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド
 N-[2-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フエニル]-ブタンスルホンアミド

エニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド
 N-[3-(キノリン-6-イルオキシメチル)フエニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド
 N-[3-(キノリン-6-イルオキシメチル)フエニル]-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド
 N-[3-(キノリン-6-イルオキシメチル)フエニル]-ブタンスルホンアミド
 N-[3-(キノリン-6-イルオキシメチル)フエニル]-4-クロロプロパンスルホンアミド
 N-[(2-(キノリン-6-イルオキシメチル)フエニル)-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド]
 N-[(2-(キノリン-6-イルオキシメチル)フエニル)-3-クロロプロパンスルホンアミド]
 N-[(3-(キノリン-6-イルオキシメチル)フエニル)-3-クロロプロパンスルホンアミド]
 N-[(2-(キノリン-6-イルオキシメチル)フ

フェニル}-4-フルオロベンゼンスルホンアミド
 N, N', N'' -[3-(メチル-2-ピリジル-アミノ
 ノメチル)フェニル]ブタンスルホンアミド
 N, N', N'' -[3-(メチル-2-ピリジル-アミ
 ノメチル)フェニル]3-クロロプロパンスルホン
 アミド
 N, N', N'' -[3-(メチル-2-ピリジル-アミ
 ノメチル)フェニル]-3-トリフルオロメチルベ
 ンゼンスルホンアミド
 N, N', N'' -[3-(メチル-2-ピリジル-アミ
 ノメチル)フェニル]-4-クロロベンゼンスルホ
 ンアミド
 N, N', N'' -[3-[1-(メチル-2-(2-ピリジル)エ
 チル)-アミノメチル]フェニル]-4-クロロベ
 ンゼンスルホンアミド
 N, N', N'' -[3-[1-(メチル-2-(2-ピリジル)エ
 チル)-アミノメチル]フェニル]-3-トリフル
 オロメチルベンゼンスルホンアミド
 N, N', N'' -[3-[1-(メチル-2-(2-ピリジル)エ
 チル)アミノメチル]フェニル]-ブタンスルホン

アミドは-CH₂-または-CH₂-CH₂-を表わし、こ
 こに、

ここに、

Xが-O-基を表わす場合には、R¹はピリ
 ジル基を表わすことができるものとする、
 のアミンを不活性溶媒の存在下において且つ適当
 ならば、塩基の存在下において、一般式(II)



式中、R¹はアリール基を表わし、置基はハ
 ロゲン、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコ
 キル、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、
 アルキルスルホニル、シアノ、ニトロまたは
 アルコキシカルボニルで一置換、二置換また
 は三置換されていてもよく、該置換基は同一
 もしくは相異なるものであり、或いはペンタ
 フルオロフェニルを表わすか、または直鎖状、
 分枝鎖状または環式アルキルを表わし、該基
 はハロゲン、アリール、アリールオキシ、シ
 アノ、アルコキシカルボニル、アルコキシ、

アミド

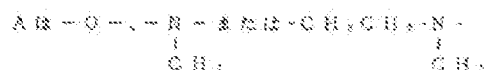
更に、一般式(II)



式中、R¹はピリジル、キノリルまたはイソ
 キノリル基を表わし、置基はハロゲン、アル
 キル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、
 ニトロ、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコ
 キル、アルコキシカルボニルまたはアルキル
 スルホニルで置換されていてもよく、

R²は水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ア
 ルキル、アルコキシ、ハロゲンアルキル、ハ
 ロゲンアルコキシまたはアルコキシカルボニ
 ルを表わし、そして

Xは-O-、-A-B-または-B-A-基
 を表わし、ここに、

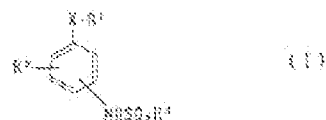


を表わし、

アルキルチオ又はトリフルオロメチルで置換
 されていてもよく、そして

Yはハロゲンを表わす

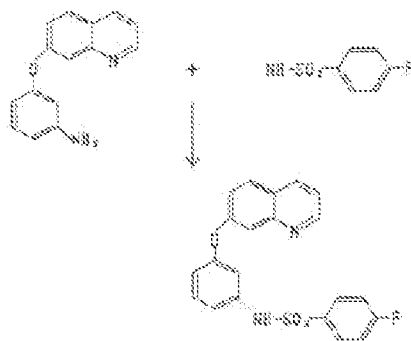
のアルキルハライドと反応させ、そして鹽を製
 造する場合には、適当ならば、該反応生成物を適
 当な酸と反応させることからなる本発明による一
 般式(1)



式中、R¹、R²、R³及びXは上記の意味を
 有する。

の置換されたフェニルスルホンアミドの製造方法
 が提出された。

本発明による方法は次の反応式によって表わす
 ことができる：



本発明による方法に対する適当な溶媒は反応条件下で不燃性な普通の有機溶媒である。これらの溶媒には好ましくはエーテル、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランもしくはジリゴールジメチルエーテル、炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサンもしくは石油留分、ハロゲン化された炭化水素、例えばジクロロメタン、トリクロロメタン、テトラクロロメタン、ジクロロエチレン、トリクロロエチレンもしくはクロロベンゼン、あるいは酢酸エチル、トリエチルアミン、ピリジン、

ジソ、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルピペリドン、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノン-5-エンまたは1,5-ジアザビシクロ[3,4,0]ウンデカ-5-エンが含まれる。

本発明による方法は一般に-30°乃至+150°で、好ましくは-20°乃至+80°での温度範囲で行われる。

本発明による方法は一般に大気圧下で行われる、しかしながら、また本方法を大気圧以上または大気圧以下の圧力(例えば0.5-5バールの範囲)で行うこともできる。

一般に、アミン1モルあたり、スルホニルハライド1-5モル、好ましくは1-2モル、特に好ましくは1モルを用いる、スルホニルハライドに関して塩基を1-10モル、好ましくは1-5モルの量で用いる。

本発明による方法に対して例として挙げ得るスルホニルハライドは次のものである：

4-トリクロロメチルスルホニルクロライド

ジメチルスルホキシド、ジメチルスルホアミド、ヘキサメチリン酸トリアミド、アセトニトリル、アセトンまたはニトロメタンが含まれる。また上記の溶媒の混合物を用いることもできる。

本発明による方法に対する塩基は普通の塩基性化合物であることができる。これらの塩基には好ましくはアルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは水酸化バリウム、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム、アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、または炭酸カルシウム、アルカリ金属アルコール、例えばナトリウムメチレート、ナトリウムエチレート、カリウムメチレート、カリウムエチレートまたはカリウムt-ブチレート、アルカリ金属アミド、例えばナトリウムアミドまたはリチウムジイソプロピルアミド、あるいは有機アミン、例えば水酸化ベンゾトリメチルアンモニウム、水酸化テトラブチルアンモニウム、ピリ

4-トリクロロフェニルスルホニルクロライド

4-フルオロフェニルスルホニルクロライド

3-トリフルオロメチルスルホニルクロライド

ペンタフルオロフェニルスルホニルクロライド

2,5-ジクロロフェニルスルホニルクロライド

4-メトキシフェニルスルホニルクロライド

プロピルスルホニルクロライド

ブチルスルホニルクロライド

イソブチルスルホニルクロライド

1-メチルブチルスルホニルクロライド

3-クロロプロピルスルホニルクロライド

4-クロロブチルスルホニルクロライド

ペンチルスルホニルクロライド

一般式(8)



式中、R1はジリカル、モノリルまたはイソ

キノリル基を置き、置基はハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシ、アルコキシカルボニルまたはアルキルスルホニルで置換されていてもよく、

R^2 は水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシまたはアルコキシカルボニルを置き、

X は $-O-$ 、 $-S-$ または $-N-$ 基を置き、ここは、

A は $-O-$ 、 $-N-$ または $-CH_2CH_2-N-$ 基を置き、

ここは、

B は $-CH_2-$ または $-CH-$ 基を置き、ここは、

ここは、

X が $-O-$ 基を置き場合には、 R^1 はピリジル基を置きことができぬものとする、

のアミンは一般式(IV)

が、しかし、また有機酸である、これらの酸は好ましくは塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、カルボン酸、例えば酢酸、シエツ酸、トリフルオロ酢酸、またはスルホン酸、例えばナフタンスルホン酸、メタンスルホン酸、フェニルカルボン酸、トルエンスルホン酸もしくはナフタレンスルホン酸である、

一般に、この還元において酸をニトロ化合物1モルあたり1~5モル%、好ましくは1~10モル%の量で用いる、

一般に、水素添加は -20 ℃乃至 $+100$ ℃で、好ましくは 0 ℃乃至 $+50$ ℃の温度範囲で行われる、

一般に、水素添加は大気圧下で行われる。また水素添加を $2 \sim 200$ バール、好ましくは $2 \sim 50$ バールの大気圧以上で行うことができる、

水素添加に対する適当な溶媒は水及び不活性有機溶媒である、これらの溶媒には好ましくはアルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノールもしくはイソプロパノール、エーテル、例



式(IV)中、 R^1 、 R^2 及び X は上記の意味を有する、のニトロ化合物を還元することによって製造することができる、

本発明による方法は次の反応式によって表わすことができる、



一般に、還元は金属触媒、例えば白金、パラジウム、酸度に加持させたパラジウム、酸化白金またはラネーニッケル、好ましくは酸度に加持させたパラジウムを用いて、酸の存在下において次亜硫酸塩によって行われる、

本発明に従って使用し得る酸は強無機酸である

例えばフェチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールモノメチルエーテルもしくはグリコールジメチルエーテル、塩素化された炭化水素、例えば塩化メチレン、クロロホルムもしくは四塩化炭素、或いは水素酸、トリフルオロ酢酸、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、酢酸エチル、アセトンまたはヒリジンが含まれる、また上記溶媒の混合物を用いることができる、

加えて、また還元を、ニトロ基をアミノ基に還元する一般に普通の方法によって行うこともできる、挙げ得る方法の例は次の通りである、

水及び/またはアルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノールもしくはイソプロパノール中で、好ましくは酸度、例えば白金、パラジウムもしくは酸度に加持させたパラジウムの存在下において、 0 ℃乃至 $+150$ ℃で、好ましくは $+20$ ℃乃至 $+100$ ℃の温度範囲でヒドラジンを用いて還元する、

不活性溶媒、例えばエーテル、例えばジエチル

エーテル、ジオキサンもしくはテトラヒドロフラン、炭化水素、例えばベンゼン、トルエンもしくはキシレン、または塩素化された炭化水素、例えば塩化メチレン、クロロホルムもしくは四塩化炭素中にて-30度乃至+150度、好ましくは0度乃至+80度の温度範囲で水素化リチウムアルミニウムを用いて還元するか、酸い塩酸、例えば塩酸または希酸の存在下において、水及び/またはアルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノールまたはイソプロパノール中の重鉛を用いて還元する。

本発明に従って使用するアミンは、同様に、例えば西独特許公告(D.E.-A-)第3,607,381号に記載された如くして製造することができる。

本発明に従って使用し得るアミンは例は次のものである：

3-[(3-アミノフェノキシ)キノリン]

7-[(4-アミノフェノキシ)キノリン]

3-[(4-アミノフェノキシ)キノリン]

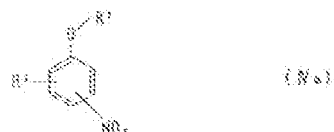
3-[(3-アミノベンゾキシ)キノリン]

2-[[N-(3-アミノベンジル)-N-メチル]アミノ]ピリジン

2-[2-(N-(3-アミノベンジル)-N-メチル)アミノ]エチルピリジン。

出発物質として用いる一般式(Ⅱ)のニトロ化合物、但し、

a) 一般式(Ⅱa)



式中、R¹及びR²は上記の意味を有し、そして

Xは-O-を表わすが、但し、

R²はピリジル基を表わさぬ。

に対応するニトロ化合物、

b) 一般式(Ⅱb)

3-[(3-アミノフェノキシ)キノリン]

3-[(4-アミノフェノキシ)-4-メチルキノリン]

3-[(4-アミノ-2-クロロフェノキシ)キノリン]

3-[(4-アミノフェノキシ)-6-メチルキノリン]

3-[(3-アミノフェノキシ)-4-メチルキノリン]

3-[(2-アミノフェノキシ)キノリン]

2-[(4-アミノフェノキシ)メチル]キノリン

3-[(2-アミノフェノキシ)メチル]キノリン

3-[(3-アミノフェノキシ)メチル]キノリン

2-[(4-アミノ-2-シアノフェノキシ)メチル]キノリン

2-[1-(4-アミノフェノキシ)エチル]キノリン

2-[(4-アミノ-2-エトキシカルボニルフェノキシ)メチル]キノリン

3-[(2-アミノベンゾキシ)キノリン]

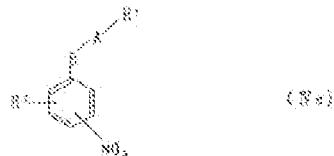


式中、R¹及びR²は上記の意味を有し、そして

Xは-A-B-を表わす、

に対応するニトロ化合物、並びに

c) 一般式(Ⅱc)



式中、R¹及びR²は上記の意味を有し、そして

Xは-B-A-を表わす、

に対応するニトロ化合物は一般式(Ⅱ)



式中、Rは上記の意味を有する。

のフルオロエトロフエニル化合物を適当な溶液中で塩基の存在下において一般式(V)

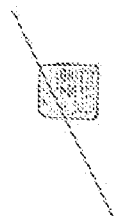


式中、R¹は上記の意味を有するが、但し、

セリジンを表わすことはできない。

のアルコールと反応させることによって製造することができる。

この反応は次の反応式によつて表わすことができる。



る。これらの塩基には好ましくはアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム、アルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化バリウム、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム、アルカリ土類金属炭酸塩、例えば炭酸カルシウム、或いは有機アミン、例えばトリエチルアミン、ピリジンまたはノナルヒスジンが含まれる。

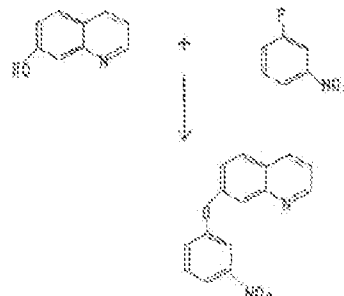
一般に、この方法は60乃至+150℃、好ましくは+20℃乃至+100℃での温度範囲で行われる。

一般に、この方法は大気圧下で行われるが、しかし、また大気圧下または大気圧以上(例えば、5〜50バール範囲)で行うこともできる。

一般に、フルオロエトロフエニル化合物1モル当りアルコール0.5〜2モル、好ましくは1モルを用いる。

本発明に従つて用いるフルオロエトロフエニル化合物の例は次のものである：

2-フルオロエトロベンゼン、



適当な溶媒は反応条件下で不活性な普通の有機溶媒である。これらの溶媒には好ましくはエーテル、例えばジエーテル、テトラヒドロフランまたはジエチルエーテル、炭素化された炭化水素、例えば炭化メチレン、トリクロロメタンまたはテトラクロロメタン、炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは石油留分、或いはアミド、例えばジメチルホルムアミドもしくはヘキサメチルリン酸トリアミド、またはピリジンが含まれる。また上記等媒の混合物を用いることもできる。

使用し得る塩基は普通の無機及び有機塩基であ

3-フルオロエトロベンゼン、

4-フルオロエトロベンゼン、

本発明に従つて用いるアルコールの例は次のものである：

2-ヒドロキシキノリン、

4-ヒドロキシキノリン、

5-ヒドロキシキノリン、

8-ヒドロキシキノリン、

1-ヒドロキシイソキノリン、

5-ヒドロキシイソキノリン、

2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン、

3-ヒドロキシ-6-メチルキノリン、

8-ヒドロキシ-6-メチルキノリン、

出発物質として用いる一般式(V)及び(VI)の化合物は公知である。

一般式(VI)の化合物は一般式(VI)



式中、R²及びR³は上記の意味を有する、
のニトロフェニル化合物を適当な溶媒中で、適当
ならば塩基の存在下において、一般式(Ⅷ)

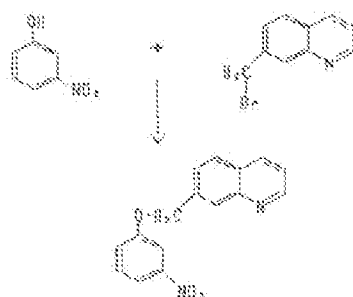


式中、R²及びR³は上記の意味を有し、そし
て

R²は塩基、炭素またはコウ素を表わす、

のハライドと反応させることによって製造される、

例えば本発明による方法は次の反応式によつて
表わすことができる：



適当な塩基は反応条件下で不揮発な普通の有機
溶媒である、これらの塩基には好ましくはアルコ

ン、ピペリジンまたはモルホリンが含まれる、

また塩基としてアルカリ金属、例えばナトリウ
ム、またはその水素化合物、例えば水素化ナトリウ
ムを用いることもできる、

一般に、この方法は好んで乃至＋１５℃で、好ま
しくは＋１０℃乃至＋１００℃の温度範囲で行わ
れる、

一般に、反応は大気圧下で行われる、しかしな
がら、また反応を大気圧下または大気圧以上(例
えば０.５～５バール範囲)で行うこともできる、

一般に、ニトロフェニル化合物１モル当りハ
ライド０.５～５モル、好ましくは１～３モルを
用いる、一般に塩基をハライドに対して０.５～
５モル、好ましくは１～３モルの量を用いる、

本発明に従つて用いるニトロフェニル化合物の
例は次のものである：

- ２-ニトロフェノール、
- ３-ニトロフェノール、
- ４-ニトロフェノール、

本発明に従つて用いるハライドの例は次のもの

ール、例えばノダノール、エタノール、プロパノ
ールまたはイソプロパノール、エーテル、例えば
ジオキサン、テトラヒドロフランまたはジメチル
エーテル、塩基化された炭化水素、例えばジクロ
ロメタン、トリクロロメタン、テトラクロロメタ
ン、１,２-ジクロロエタンまたはトリクロロエ
チレン、炭化水素、例えばベンゼン、キシレン、
トルエン、ヘキサン、シクロヘキサン、または石
油留分、或いはニトロメタン、ジメチルホルムア
ミド、アセトニトリル、アセトンまたはヘキサ
メチルリン酸トリアミドが含まれる、また上記溶媒
の混合物を用いることもできる、

適当な塩基は無機または有機塩基である、これ
らの塩基には好ましくはアルカリ金属炭酸化物、
例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム、
アルカリ土類金属炭酸化物、例えば水酸化バリウ
ム、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム
または炭酸カリウム、アルカリ土類金属炭酸塩、
例えば炭酸カルシウム、或いは有機アミン、例え
ばトリエチルアミン、ピリジン、ノチルセベリジ

である：

- ３-クロロメチルキノリン、
- ４-クロロメチルキノリン、
- ２-クロロメチルキノリン、
- ２-クロロメチルピリジン、
- ３-クロロメチルピリジン、
- ４-クロロメチルピリジン、
- ２-クロロメチル-４-メチルキノリン、
- ３-クロロメチル-６-メチルキノリン、

出発化合物(Ⅶ)及び(Ⅷ)は公知のものである、

一般式(Ⅷ)の化合物は一般式(Ⅸ)



式中、R²及びR³は上記の意味を有し、そし
て

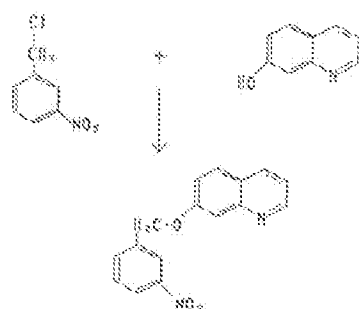
R²は塩基、炭素またはコウ素を表わす、

の化合物を適当な溶媒中で、適当ならば塩基の存
在下において一般式(Ⅸ)

B-A-R'

(X)

式中、A及びR'は上記の意味を有する、
の化合物と反応させることによつて製造される。
この方法は例えば次の反応式によつて表わすこ
とができる：



一般式(Ba)の化合物の製造を行う際の溶媒、
温度及び条件は一般式(Bb)の化合物の製造方法
に対してすでに詳述に述べた通りである。

本発明に従つて用いるハライドの例は次のもの
である：

- 2-クロロノタルニトロフェノール、
- 3-クロロノタルニトロフェノール、

として作用する。加えて、本物質は抗癌薬一類
制を有する。

かくして、本化合物は抗癌の障害、例えばアレ
ルギー／喘息、気管支炎、気腫、シロコク腫(sbe
ck's tumor)、肺性高血圧症、炎症、リウマチ、水
腫、血栓症、血栓性脈管炎、虚血(虚損)、心臓また
は脳循環障害、心臓及び脳梗塞、心臓リズム障
害、狭心症、移植組織における動脈硬化症、皮膚
病、例えば乾癬、癌移(carcinoma)の処置及び予
防に、並びに胃腸管の細胞保護に適している。

新規な阻性化合物は公知の方法において、不活
性な阻性剤の製薬学的に該する賦形剤または溶媒
を用いて、普通の調製法、例えば錠剤、被覆され
た錠剤、丸剤、液剤、エアロゾル、シロップ、乳
液、懸濁液及び溶液に製することができる。該調
製物においては、各剤学的に活性物質が全配合物
の約0.5-99.9重量部の濃度で、明か指示した
投薬量範囲を達成するために十分な量で存在すべ
きである。

調製物は例えば賦形剤及び／または分散

4-クロロノタルニトロフェノール、

本発明に従つて用いるヒドロキシル化合物の例
は次のものである：

- 2-ヒドロキシキノリン、
- 3-ヒドロキシキノリン、
- 5-ヒドロキシキノリン、
- 6-ヒドロキシキノリン、
- 8-ヒドロキシキノリン、
- 8-ヒドロキシベリジン、
- 3-ヒドロキシベリジン、
- 4-ヒドロキシベリジン、
- 5-ヒドロキシ-4-メチルキノリン、
- 8-ヒドロキシ-4-メチルキノリン、

出発物質として用いる一般式(Ba)及び(X)の化
合物は公知のものである。

本発明による製造されたフェニルスルホニド
は製薬学的に許容し得る親体と配合した場合に
薬効における阻性化合物として用いることができ
る。本新規な物質はアラキドン酸代謝に關する部
業反応、殊にリポキシゲナーゼの阻害剤(阻性剤)

を用いて、阻性化合物を溶解及び／又は賦形剤で
仲展することによつて製造され、そして例えば希
釈剤として水を用いる場合、補助溶媒として場合
によつては有機溶媒を用いることができる。

挙げ得る補助剤の例は次のものである：水、無
毒性の有機溶媒、例えばヘキサフィン(例えば石油
留分)、植物油(例えば花生油／ゴマ油)、アル
コール(例えばエチルアルコール及びグリセリン)、
賦形剤例えば天然岩石粉末(例えばカオリン、ク
レイ、タルク及びタコーク)、合成岩石粉末(例え
ば高分散性サイリエン及びシリケート)、糖漿(例え
ば甘糖漿、ラクトース及びグルコース)、乳化剤(例
えばポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオ
キシエチレン脂肪酸アルコールエーテル、アル
キルスルホネート及びアールスルホネート)、
分散剤(例えばリグニン、脂肪酸塩性界面、メチ
ルセルローズ、澱粉及びポリビニルピロリドン)、
並びに賦形剤(例えばステアリン酸マグネシウム、
タルク、ステアリン酸及びラウリン酸酸ナトリウ
ム)。

殺虫は普通の方法において、好ましくは経口的または非経口的、蚊に食すものしくは養蚕場内に行われる。経口用途の場合、飼料、また錠剤には上記の試薬剤に加えて、賦形剤、好ましくはゼラチン糖粉、セラチン等の如き適当な添加物質と共に、添加剤、例えばクエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸二カルシウムを含ませることが出来る。更に、錠剤を製造する際には、潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクを用いることが出来る。非経口用途の場合、上記の補助物質に加えて、粘性化合物を種々な塩基性薬剤または着色剤と配合することが出来る。

非経口用途の場合、適当な液体試薬剤を用いて、粘性化合物等の部材を使用することが出来る。

一般に養蚕場内殺虫の場合、効果的な成果を得るためには、約0.001~1mg/kg体重、好ましくは約0.1~0.5mg/kg体重、の量を投与することが有利であることがおかり、そして経口投与の場合、投与量は約0.01~20mg/kg体重、

好ましくは0.1~10mg/kg体重である。

しかしながら、時には上記の投与量からはずれる必要があり、特にそのことは体重、殺虫剤、薬剤に対する個々の反応、薬剤調製物の性質、及び投与を行う時期または間隔に依存する。かくして、ある場合には、上記の最少投与量よりも少ない量を用いて十分であり、一方他の場合には、上記の上限を越えなければならないことがある。比較的多量に投与する場合には、1日に数回に分けて投与することが適当しい。

本発明による選抜されたフェニルピリミジン系化合物は飼養及び養蚕業の双方に用いることが出来る。製造実験例

保持時間R(分)はハイパー(Bar)コラム/ルック(Merck)においてHPLC装置[タナワエル(Kasser)]を用いて測定した。

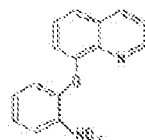
λ:R_p~8.7μm

流速:2ml/分

移動相:アセトニトリル/水=70:30(v/v)

実験例1

8-(2-エトロプエノキシ)キノリン



8-ヒドロキシキノリン2.9g及び無水炭酸カリウム2.8gをジメチルホルムアミド400ml中で25℃で1時間攪拌した。ジメチルホルムアミド100mlに溶解した2-エトキシオロベンゼン2.1mlを加え、反応混合物を25℃で15時間攪拌した。溶液を真空中で除去し、残渣を酢酸エチルに振り入れ、水で3回洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶液を真空中で蒸発除去し、残渣をメタノールから再結晶させた。

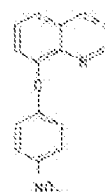
収量:理論量の82%

融点:113~114℃(メタノール)

実験例1と同様にして次のものを製造した:

実験例2

8-(4-エトロプエノキシ)キノリン

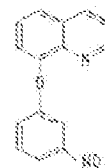


収量:理論量の80%

融点:165~166℃(メタノール)

実験例3

8-(3-エトロプエノキシ)キノリン



収量:理論量の25%

融点:133~134℃(メタノール)

実験例4

4-メチル-8-(4-エトロプエノキシ)キノリン

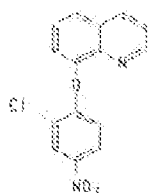


収量：理論量の88%

融点：148～149℃(ノタノール)

実施例5

8-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)キノリン

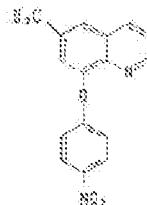


収量：理論量の89%

融点：113～115℃

実施例6

8-(2-クロロ-6-(4-ニトロフェニル)キノリン

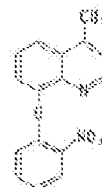


収量：理論量の89%

融点：143℃(エタノール)

実施例7

4-メチル-8-(2-ニトロフェニル)キノリン

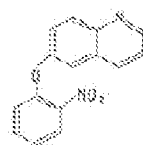


収量：理論量の89%

融点：98～99℃(エタノール/水)

実施例8

6-(2-ニトロフェニル)キノリン



収量：理論量の86%

融点：114～116℃(エタノール)

実施例9

2-(4-ニトロフェニルキノリン

塩を水と共に操作し、吸引過濾し、ノタノールから再結晶させた。

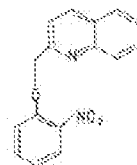
収量：理論量の91%

融点：144～145℃(ノタノール)

実施例9と同様にして次のものを製造した。

実施例10

2-(2-ニトロフェニルキノリン



収量：理論量の83%

融点：121～122℃(ノタノール)

実施例11

2-(3-ニトロフェニルキノリン



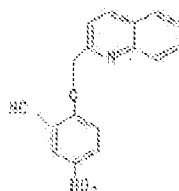
4-ニトロフェノール2.8g及び無水炭酸カリウム5.5gをジメチルホルムアミド35.0g中にて25℃で1時間攪拌した。ジメチルホルムアミド10.0g中の2-クロロフェニルキノリン塩酸塩4.3gの炭酸塩の添加後、混合物を40～50℃で1.5時間攪拌した。溶液を炭酸塩除去した後、残

収量：理論量の84%

融点：109℃(メタノール)

実施例12

2-(2-シアノ-4-エトキシフェノキシ)キノリン

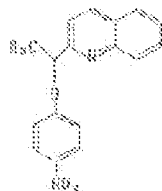


収量：理論量の50%

融点：161-162℃(メタノール)

実施例13

2-[2-(4-エトキシフェノキシ)エチル]キノリン



8-ヒドロキシキノリン4.2g及び濃水炭酸ナリウム4.0gをジメチルホルムアミド40.0g中にいり混ぜて1時間撹拌した。次にジメチルホルムアミド15.0g中の2-エトキシベンジルクロライド5.0gを滴下し、混合物を25℃で1.5時間撹拌し、そして蒸発させた。残渣を水と共に撹拌し、吸引濾過し、エタノールから再結晶させた。

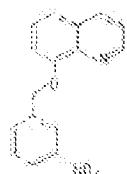
収量：理論量の80%

融点：151-153℃(エタノール)

実施例15と同様にして次のものを製造した：

実施例16

2-(3-エトキシベンジルオキシ)キノリン



収量：理論量の70%

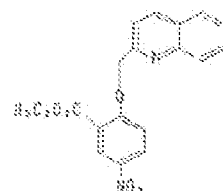
融点：148-149℃(エタノール)

収量：理論量の75%

R1=2,6,7(系a)

実施例14

2-(2-エトキシカルボニル-4-エトキシフェノキシ)キノリン

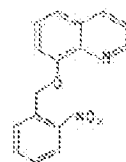


収量：理論量の40%

融点：135-140℃(エタノール)

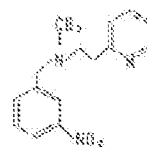
実施例15

2-(2-エトキシベンジルオキシ)キノリン



実施例17

2-[N-メチル-N-(3-エトキシベンジル)アミノエチル]ピリジン



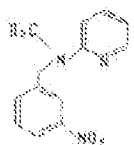
メタノール25.0g中の2-エトキシベンジルクロライド5.0gをメタノール20.0g中の2-(2-メチルアミノエチル)ピリジン5.4gの溶液に45℃で滴下した。次にメタノール15.0g中のトリエチルアミン1.5gを加え、混合物を40℃で1.5時間撹拌した。溶液を室温下にて蒸発除去した後、残渣を水30.0gに振り入れ、ジクロロメタンで3回抽出した。調整ナトリウム上で乾燥した後、ジクロロメタンを室温下で蒸発させ、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけた(溶媒：ジクロロメタン/メタノール100:5)。

収量：理論量の82%

融点：245℃/0.5mm(真空)

実施例 18

2-[N-(3-ニトロベンジル)-N-メチル]アミノピリジン



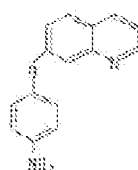
2-メチルアミノピリジン 21.0g 及び 3-ニトロベンジルクロライド 34.2g を 50℃ に 30 分間加熱した。ジメチルアミノピリジン 3g を加えた後、混合物を 100℃ に 3 時間加熱した。冷却後、反応混合物をジクロロメタンに移し入れ、2N-HCl 及び水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸留した。残渣をシリカゲルを通してクロマトグラフィーにかけた(溶媒:ジクロロメタン)、生成物が品出した。

収量:理論量の 55%

融点:56-57℃

実施例 19

3-(2-アミノフェニル)キノリン

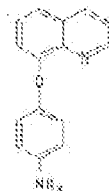


収量:理論量の 72%

融点:131℃(エタノール)

実施例 21

3-(4-アミノフェニル)キノリン

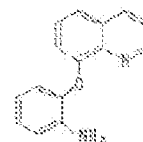


収量:理論量の 88%

融点:204℃(メタノール)

実施例 22

3-(3-アミノフェニル)キノリン



3-(2-ニトロフェニル)キノリン 35.4g 及び 1.0g のナトリウム/水銀 3.4g を室温でメタノール 350ml に溶解させ、そして加熱した。室温でヒドラジン水合物 27.8ml を徐々に滴下し、次に混合物を更に 2 時間加熱させた。冷却後、残渣を吸引濾別し、残渣を真空中で蒸発除去した。残渣をメタノールから再結晶させた。

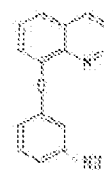
収量:理論量の 88%

融点:135℃(メタノール)

実施例 19 と同様にして次のものを製造した:

実施例 20

7-(4-アミノフェニル)キノリン

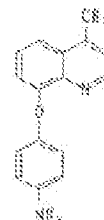


収量:理論量の 23%

融点:98-100℃(メタノール)

実施例 23

3-(4-アミノフェニル)-4-メチルキノリン

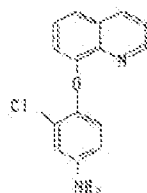


収量:理論量の 71%

融点:157-159℃(エタノール)

実施例 24

3-(4-アミノ-2-クロロフェニル)キノリン

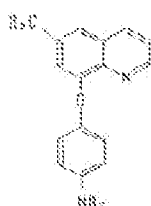


収量: 理論量の 2.6 倍

融点: 131 ~ 132 °C

実施例 2.5

8-(4-アミノフェノキシ)-6-メチルキノリン

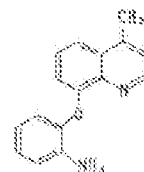


収量: 理論量の 7.7 倍

融点: 124 ~ 125 °C

実施例 2.6

8-(2-アミノフェノキシ)-4-メチルキノリン

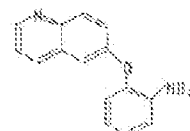


収量: 理論量の 8.4 倍

融点: 130 ~ 131 °C (エタノール)

実施例 2.7

8-(2-アミノフェノキシ)キノリン

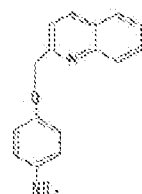


収量: 理論量の 7.4 倍

融点: 115 ~ 117 °C (エタノール)

実施例 2.8

8-(4-アミノフェノキシ)キノリン



収量: 理論量の 8.4 倍

融点: 125 ~ 126 °C (メタノール)

実施例 2.9

8-(2-アミノフェノキシ)キノリン

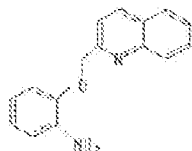


収量: 理論量の 6.7 倍

融点: 90 ~ 99 °C (メタノール)

実施例 3.1

8-(4-アミノ-2-シアノフェノキシ)キノリン

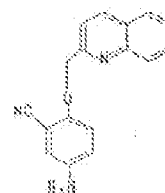


収量: 理論量の 7.1 倍

融点: 66 ~ 69 °C (i-プロパノール)

実施例 3.2

8-(3-アミノフェノキシ)キノリン

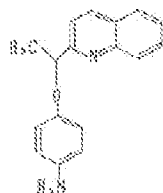


収量: 理論量の 4.9 倍

融点: 156 °C

実施例 3.3

8-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)キノリン

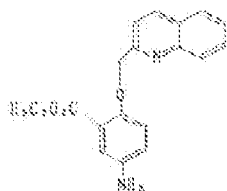


収量:理論量の95%

融点:86-88℃

実施例33

2-(4-アミノ-2-ヒドロキシカルボキシ-フェノキシ)エチル)キノリン

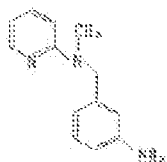


収量:理論量の57%

融点:83-85℃

実施例36

8-[N-(3-アミノベンジル)-N-メチル]アミノピリジン

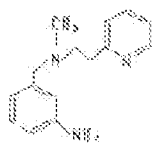


収量:理論量の92%

Rf=1.64(系*)

実施例37

8-[2-(N-(3-アミノベンジル)-N-メチル)アミノエチル]ピリジン



収量:理論量の64%

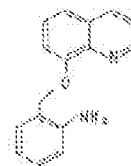
Rf=0.24(CH₂Cl₂/CH₃OH=10:1)

実施例38

N-(2-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-

実施例34

8-(2-アミノベンゾイルオキシ)キノリン

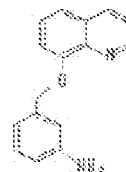


収量:理論量の80%

融点:103-105℃(エチル アセテート)

実施例35

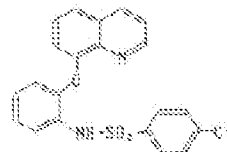
8-(3-アミノベンゾイルオキシ)キノリン



収量:理論量の74%

融点:146-147℃(エタノール)

4-クロロベンゼンスルホンアミド



8-(2-アミノフェノキシ)キノリン3.54gをジクロロメタン70mlに溶解し、ジクロロメタン30ml中の4-クロロベンゼンスルホンアミド3.17gを25℃で加えた。1時間後、ピリジン2.42mlを加え、混合液を25℃で15時間攪拌した。溶液を蒸発除去した後、残渣を水と共に撹拌した。生成物を濾別し、エタノールから再結晶させた。

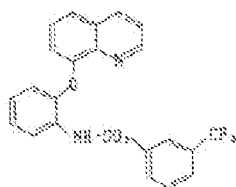
収量:理論量の94%

融点:135-137℃(エタノール)

実施例38と同様にして次のものを製造した:

実施例39

N-[2-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル]-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

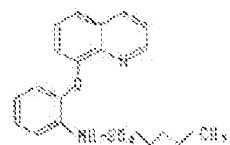


収量：理論量の68%

Rf=2.09(メタノール)

実施例40

N-[2-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル]ブタン-1-スルホンアミド

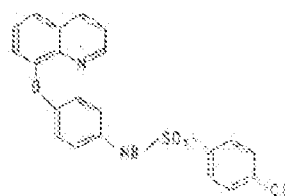


収量：理論量の51%

融点：87-88℃

実施例41

N-[2-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル]-3-クロロベンzenesulfonアミド

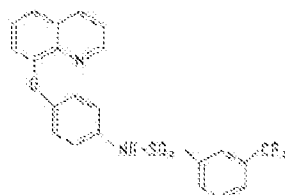


収量：理論量の51%

融点：82.0℃(メタノール)

実施例44

N-[4-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル]-3-トリフルオロメチルベンzenesulfonアミド

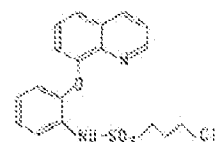


収量：理論量の68%

融点：155℃(メタノール)

実施例45

N-[4-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル]ブタン-1-スルホンアミド

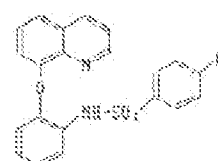


収量：理論量の50%

Rf=2.00(メタノール)

実施例42

N-[2-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル]-4-フルオロベンzenesulfonアミド



収量：理論量の48%

融点：243-244℃(メタノール)

実施例43

N-[4-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル]-4-クロロベンzenesulfonアミド

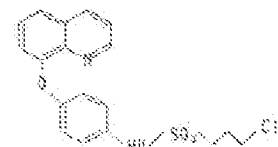


収量：理論量の65%

融点：152℃(メタノール)

実施例46

N-[4-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル]-3-クロロベンzenesulfonアミド

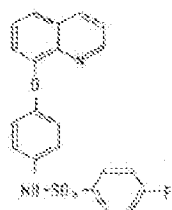


収量：理論量の62%

融点：151-152℃(メタノール)

実施例47

N-[4-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル]-4-フルオロベンzenesulfonアミド

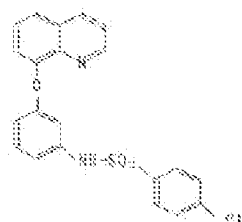


収量:理論量の76%

融点:181-183℃(メタノール)

実施例48

N-(3-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-
4-クロロベンゼンスルホンアミド



収量:理論量の81%

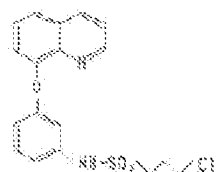
融点:180-181℃

実施例49

融点:201-202℃(メタノール)

実施例50

N-(3-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-
3-クロロプロパネンスルホンアミド

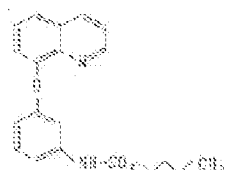


収量:理論量の86%

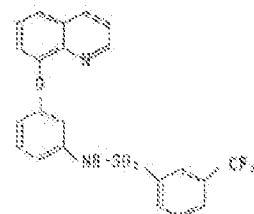
融点:136-149℃(メタノール)

実施例51

N-(3-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)ブ
タンスルホンアミド



N-(3-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-
3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

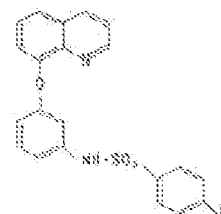


収量:理論量の62%

融点:171-173℃

実施例52

N-(3-(キノリン-8-イルオキシ)フェニル)-
4-フルオロベンゼンスルホンアミド



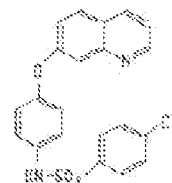
収量:理論量の51%

収量:理論量の56%

融点:167-168℃(ジイソプロピルエーテル)

実施例53

N-(4-(キノリン-7-イルオキシ)フェニル)-
4-クロロベンゼンスルホンアミド

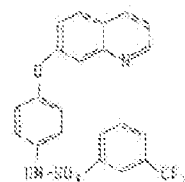


収量:理論量の93%

融点:298℃(メタノール)

実施例54

N-(4-(キノリン-7-イルオキシ)フェニル)-
3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

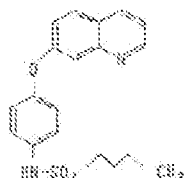


収量:理論量の64%

融点:119.9℃(メタノール)

実施例55

N-[4-(キノリン-7-イルオキシ)フェニル]ブ
タンスルホンアミド

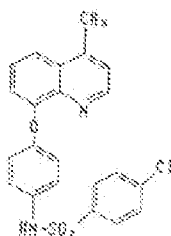
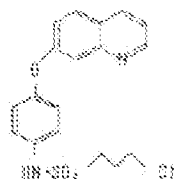


収量:理論量の70%

融点:116.6℃(メタノール)

実施例56

N-[4-(キノリン-7-イルオキシ)フェニル]-
3-クロロプロパンスルホンアミド

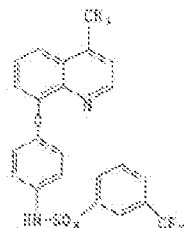


収量:理論量の94%

融点:22.3~22.4℃(メタノール)

実施例57

N-[4-(4-メチルキノリン-8-イルオキ
シ)フェニル]ブタンスルホンアミド

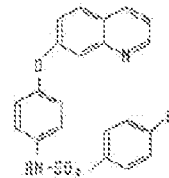


収量:理論量の75%

融点:175~176℃

実施例57

N-[4-(キノリン-7-イルオキシ)フェニル]-
4-フルオロベンゼンスルホンアミド



収量:理論量の61%

融点:175~178℃(メタノール)

実施例58

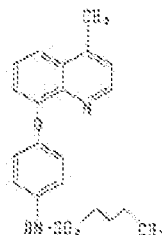
N-[4-(4-メチルキノリン-8-イルオキ
シ)フェニル]-4-クロロベンゼンスルホンア
ミド

収量:理論量の70%

融点:20.2~20.3℃(メタノール)

実施例59

N-[4-(4-メチルキノリン-8-イルオキ
シ)フェニル]ブタンスルホンアミド

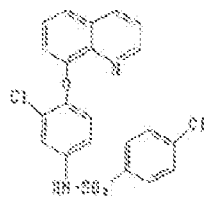


収量:理論量の81%

融点:20.0~20.3℃(メタノール)

実施例60

N-[4-(キノリン-8-イルオキシ)-3-
クロロフェニル]-4-クロロベンゼンスルホ
ンアミド

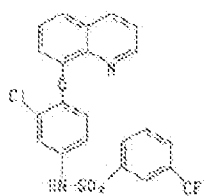


収量:理論量の90%

融点:198-199℃(メタノール)

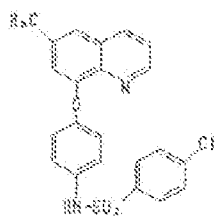
実施例62

N-[4-(キノリン-8-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド



収量:理論量の86%

融点:>245℃(メタノール)

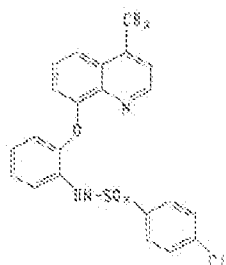


収量:理論量の94%

融点:>245℃(メタノール)

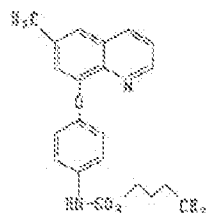
実施例65

N-[2-(4-メチルキノリン-8-イルオキシ)フェニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド



実施例63

N-[4-(6-メチルキノリン-8-イルオキシ)フェニル]ブタンスルホンアミド



収量:理論量の88%

融点:199-200℃(メタノール)

実施例64

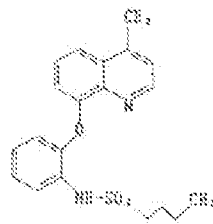
N-[4-(6-メチルキノリン-8-イルオキシ)フェニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド

収量:理論量の80%

融点:125-126℃(メタノール)

実施例66

N-[2-(4-メチルキノリン-8-イルオキシ)フェニル]ブタンスルホンアミド

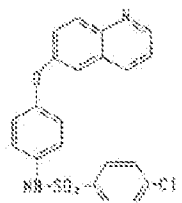


収量:理論量の62%

Ri=2.21(基*)

実施例67

N-[4-(キノリン-6-イルオキシ)フェニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド

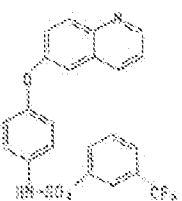


収量：理論量の33%

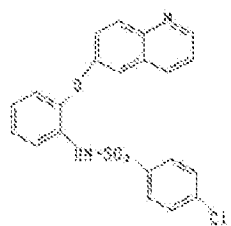
融点：255℃

実施例68

N-(4-(キノリン-5-イルオキシ)フェニル)-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド



収量：理論量の60%

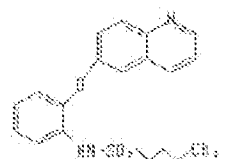


収量：理論量の64%

融点：151～152℃(エタノール)

実施例71

N-(2-(キノリン-5-イルオキシ)フェニル)ブタンスルホンアミド



収量：理論量の52%

融点：131～133℃(エタノール)

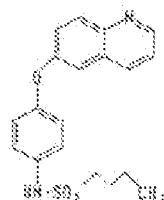
実施例72

N-(4-(4-メチルキノリン-2-イルオキシ

)フェニル)-1,4,5-トリメチルベンゼン

実施例69

N-(4-(キノリン-5-イルオキシ)フェニル)ブタンスルホンアミド



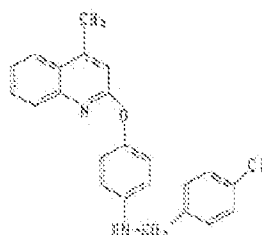
収量：理論量の84%

融点：170℃(メタノール)

実施例70

N-(2-(キノリン-5-イルオキシ)フェニル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド

ン)フェニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド



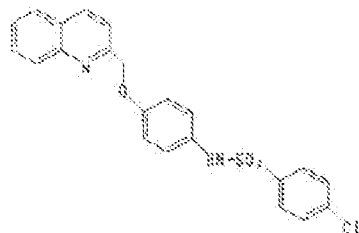
収量：理論量の68%

融点：174～176℃(メタノール)

実施例73

N-(4-(キノリン-5-イルメチルオキシ)フェニル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド



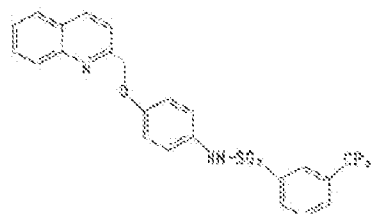


収量:理論量の8.2%

融点:125℃(メタノール)

実施例74

N-[4-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フェニル]-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

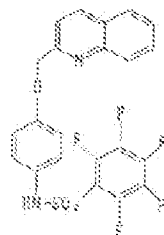


収量:理論量の7.4%

融点:117℃(メタノール)

実施例75

N-[4-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フェニル]-ペンタフルオロベンゼンスルホンアミド



収量:理論量の3.7%

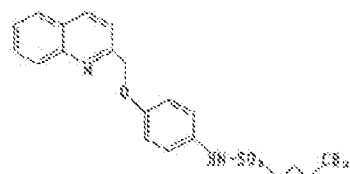
融点:170-178℃(トルエン)

収量:理論量の9.3%

融点:81-83℃(メタノール)

実施例76

N-[4-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フェニル]ブタンスルホンアミド



収量:理論量の7.7%

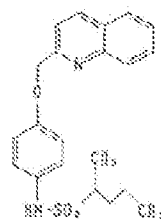
融点:113℃(エタノール)

実施例78

N-[4-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フェニル]-3-トリフルオロプロパンスルホンアミド

実施例79

N-[4-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フェニル]-1-メチルブタンスルホンアミド

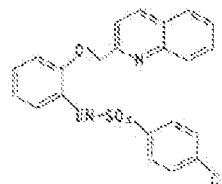


収量:理論量の7.0%

R (=1,6,8(第6))

実施例79

N-[2-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)フェニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド

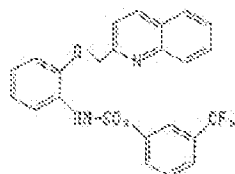


収量:理論量の82%

融点:129-130℃(メタノール)

実施例80

N-[2-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)-
フェニル]-3-トリフルオロメチルベンゼンス
ルホンアミド

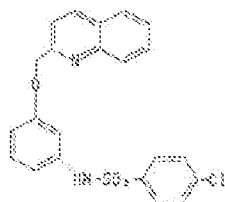


収量:理論量の79%

融点:154-155℃(メタノール)

実施例81

N-[2-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)-
フェニル]ブタンアミド

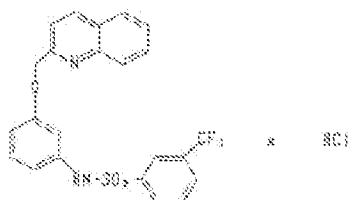


収量:理論量の85%

融点:157-158℃(イソプロパノール)

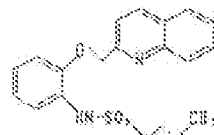
実施例84

N-[3-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)-
フェニル]-3-トリフルオロメチルベンゼンス
ルホンアミド塩酸塩



収量:理論量の81%

融点:183-187℃(イソプロパノール)

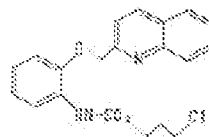


収量:理論量の48%

融点:93-94℃(メタノール)

実施例82

N-[3-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)-
フェニル]-3-クロロベンゼンアミド



収量:理論量の87%

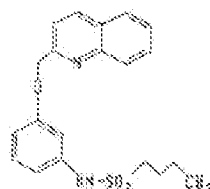
融点:100-101℃(メタノール)

実施例83

N-[3-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)-
フェニル]-4-クロロベンゼンアミド

実施例85

N-[3-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)-
フェニル]ブタンアミド

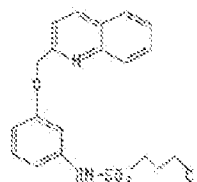


収量:理論量の67%

融点:105-106℃(イソプロパノール)

実施例86

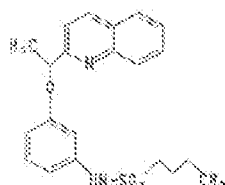
N-[3-(キノリン-2-イル-メチルオキシ)-
フェニル]-3-クロロベンゼンアミド



収量:理論量の99%

融点:116-117℃(イソオクタンール)

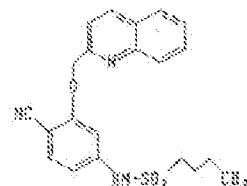
実施例87

N-[4-[1-(キノリン-2-イル)エチルオキ
シン]フェニル]ブタンスルホンアミド

収量:理論量の89%

R1=1,60(英%)

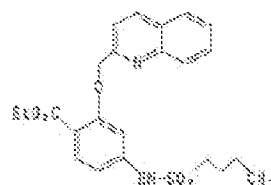
実施例88

N-[4-(キノリン-2-イル)メチルオキシ
-3-メチルフェニル]ブタンスルホンアミド

収量:理論量の43%

融点:158-159℃(イソオクタンール)

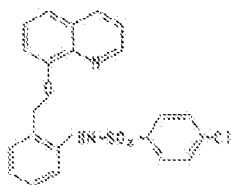
実施例89

N-[3-エトキシカルボニル-4-(キノリン
-2-イル)メチルオキシ]フェニル]ブタンスル
ホンアミド

収量:理論量の33%

融点:90-92℃

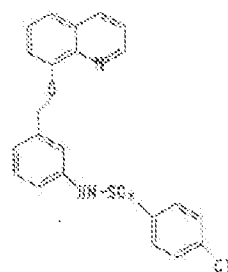
実施例90

N-[2-(キノリン-8-イルオキシメチル)
フェニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド

収量:理論量の31%

融点:136-137℃

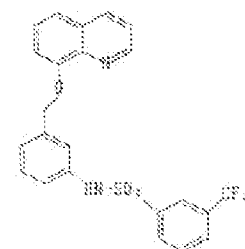
実施例91

N-[2-(キノリン-8-イルオキシメチル)
フェニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド

収量:理論量の81%

融点:201-202℃(メタノール)

実施例92

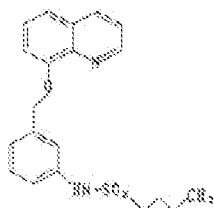
N-[3-(キノリン-8-イルオキシメチル)
フェニル]-3-トリフルオロメチルベンゼンス
ルホンアミド

収量：理論量の80%

融点：210～212℃(エタノール)

実施例93

N-[3-(キノリン-8-イルオキシメチル)
フェニル]ブタンスルホンアミド



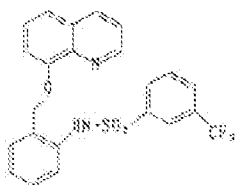
収量：理論量の42%

融点：136～137℃(エタノール)

実施例94

N-[3-(キノリン-8-イルオキシメチル)
フェニル]-4-フルオロベンゼンスルホンアミ
ド

N-[2-(キノリン-8-イルオキシメチル)
フェニル]-3-トリフルオロメチルベンゼン
スルホンアミド

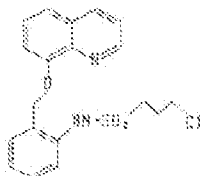


収量：理論量の81%

融点：120～121℃(エタノール)

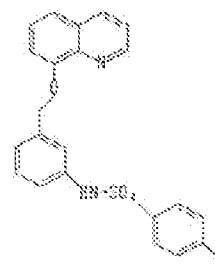
実施例97

N-[2-(キノリン-8-イルオキシメチル)
フェニル]-3-クロロベンゼンスルホンアミド



収量：理論量の57%

融点：96～97℃

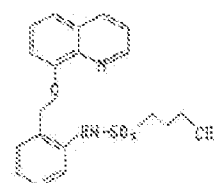


収量：理論量の88%

融点：208～209℃(エタノール)

実施例95

N-[2-(キノリン-8-イルオキシメチル)
フェニル]ブタンスルホンアミド



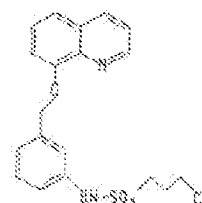
収量：理論量の56%

融点：88～89℃(エタノール)

実施例96

実施例98

N-[2-(キノリン-8-イルオキシメチル)
フェニル]-3-クロロベンゼンスルホンアミド

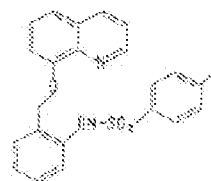


収量：理論量の72%

融点：142～143℃

実施例99

N-[2-(キノリン-8-イルオキシメチル)
フェニル]-4-フルオロベンゼンスルホンアミ
ド

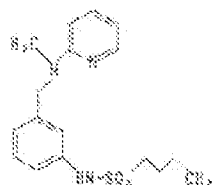


収量:理論量の95%

融点:121-122℃(エタノール)

実施例100

N,N',N'' -[3-(メチル-2-ピリジル-アミノ)フェニル]ブタンスルホンアミド

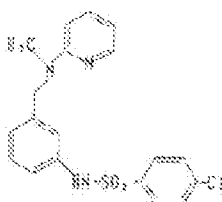


収量:理論量の78%

Bt=1.80(英s)

実施例101

N,N',N'' -[3-(メチル-2-ピリジル-アミノ)フェニル]-3-クロロベンゼンスルホンアミド

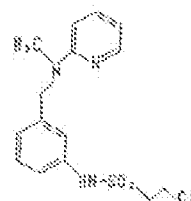


収量:理論量の70%

融点:113-114℃

実施例104

N,N',N'' -[3-[(メチル-2-(2-ピリジル)エチル)アミノ]フェニル]フェニル]フェニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド

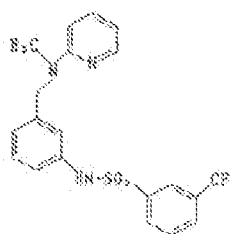


収量:理論量の71%

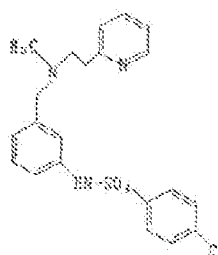
融点:63-65℃

実施例102

N,N',N'' -[3-(メチル-2-ピリジル-アミノ)フェニル]-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド



収量:理論量の81%

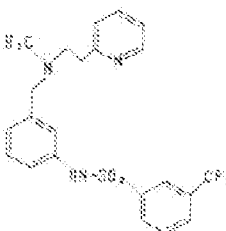


収量:理論量の74%

R(=0.52(CH₃,Cl)/CH₃,OH 10:1)

実施例105

N,N',N'' -[3-(メチル-2-(2-ピリジル)エチル)アミノ]フェニル]フェニル]-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

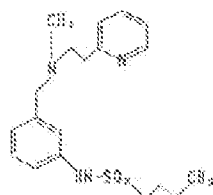


収量：理論量の73%

RI=0.59 (CH₂Cl₂/CH₃OH 10:1)

実施例106

N,N',N'-[3-[[メチル-2-(2-ピリジル)エチル]アミノ]ナフタレン]プロパンスルホンアミド



収量：理論量の35%

RI=0.58 (CH₂Cl₂/CH₃OH 10:1)

使用原薬類

実施例107

(抗凝薬の知照)

抗凝薬一抑制作用を測定するために、双方の性の健康な被験人間からの血液を用いた。抗凝薬剤として、2, 8-ジクセン酸ナトリウム水溶液)

抑制を計算した。

最少有効濃度の範囲を限界濃度として特記した(第1表)。

第1表

抗凝薬の知照

実施例No.	抑制、 $\mu\text{g}/\text{L}$ (限界濃度)
38	0.3~0.1
43	1.0~0.1
44	1.0~1
45	1.0~1
46	1.0~0.1
52	1.0~3
58	1.0~3
74	3.0~1, 0
90	1.0~0.1

物質及びカルシウムイオンプロテアゼ(calcium ionophore)の添加後の多形核ラット白血球(PMN)におけるサイクロリエンB(してB₁)の産生をリボキシゲナーゼ阻害の尺度として、ボルジート

部を血液9部と混合した。この血液から、小血管に富んだクエン酸血液(FRP)を遠心分離によって得た[エルゲンズ/ベラー(Jürgens/Beller), 血液凝固分析の臨床法(Clinical Methods of Blood Coagulation Analysis); ティエス・フエアラー・シュタツ・ゲル(Tiesse Verlag, Stuttgart), 1989]。

この試験のために、FRP 0.8ml及び無機化合物溶液0.1mlを水浴中に27℃で予備培養した。次に検体培養を37℃で温度測定法によって[ボーン(Born, G. V. R.), ジヤーマル・オブ・フィジオロジー(J. Physiol.) (London), 1, 2, 3, 67 (1962)], アグリゴメーダー(aggregometer)で測定した[アラビヌータイシエ・ベリヒタ(Therapeutische Berichte) 47, 89~88, (1975)]。この目的のために、凝固抑制剤のコンタクト, 1mlを予備培養した試料に加えた。FRP試料における光密度の変化を6分間にわたって記録し、6分後の超析を測定した。この目的のために、対照と比較した例

(Bergst, P)等により、プロスチーグインク・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンスイース(Proc. Nat. Acad. Sci.) 7, 2, 2148~2152 (1979)]に記載の方法に従って、逆相HPLCを用いて測定した。本化合物の生体内動態をヤング(Yong, J. M.)等により、ジヤーマル・オブ・インベスティブ・メディスン(J. of Investigative Pharmacology) 2, 2, 367~371 (1984)]に記載された方法に従って、マウスの耳袋腔モデルを用いて測定した。

本発明におけるある化合物によってこの試験に従って得られた値の例を次の第2表及び第3表に示した。

第2表

リボキシゲナーゼの阻害

実施例No.	IC ₅₀ 値($\mu\text{g}/\text{ml}$)
53	8.8×10^{-4}
54	1.7×10^{-4}
57	3.3×10^{-4}